

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

Endokrinoloji

Gebelikte Tiroid Fonksiyonları ve Ötiroid Guatr

Uzm.Dr.Cihangir EREM*
Prof.Dr.MZiya MOCAN*
Prof.Dr.Münir TELATAR*

Maternal tiroid fonksiyonu: Gebelik esnasında ortaya çıkan tiroid fonksiyon bozukluklarının doğru olarak değerlendirilebilmesi için normal bir gebelikte tiroid fonksiyonlarında meydana gelen fizyolojik değişikliklerin bilinmesi gereklidir. Normal bir gebe kadının ötiroid olduğu düşünülür. Ancak hormonal değişiklikler ve metabolik ihtiyaçlara göre tiroid fonksiyonlarında kompleks değişiklikler meydana gelir (1).

Tiroid fonksiyon testleri: Longitudinal çalışmalar, normal gebelik ve postpartum dönemde tiroid fonksiyonu ve tiroid fonksiyon testlerinde meydana gelen değişikliklerin anlaşılmasına yardımcı olmuştur. Bu değişiklikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gebelik esnasında farklı trimesterlerde tiroid parametrelerinde önemli değişiklikler kaydedilmesine rağmen, bu değişikliklerin çoğu normal sınırlar içindedir.

Gebelikte serum total **T₄** serum total **T₃** ve reverse **T₃** (rT₃) seviyeleri östrojenin neden olduğu tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)'deki artışın etkisine bağlı olarak yükselir (1,6-9). Gebelik sırasında serum TBG'deki dramatik artış yüksek östrojen seviyelerinin etkisi altında hem hepatositlerde TBG yapımındaki artışa (4) ve hem de periferde TBG'In parçalanma hızındaki azalmaya (5) bağlıdır. TBG seviyesindeki değişiklikler ilk üç ay içinde meydana gelir. Bu dönemde tiroidin **T₄** output'u bazal değerinin %1-3 üstünde artmıştır. Bu nedenle **T₃** ile karşılaştırıldığında **T₄** için TBG'in bağlama kapasitesi 100 kat daha fazla arttığından T₄'deki değişikliklerin TBG'deki değişikliklere özellikle bağlı olduğu düşünülür ve **T₄/TBG** oranının gebelik esnasında değişmeden kalabileceği, hatta hafifçe azalabileceği beklenebilir. TBG seviyesindeki artış 2. trimesterde zirveye eriştikten sonra 3. trimesterde bir plato yapar (9). Serum tiroglobulin de gebelikte artmıştır. Postpartum 6 hafta içinde değerler normale döner (10).

Serbest **T₄** (FT₄) ve serbest **T₃** (FT₃) seviyeleri 1. trimesterde normal veya yükselmiş, 3. trimesterde normale yakın veya düşüktür (6,11-14). Gebeliğin erken fazında **FT₄** ve **FT₃** artışı aynı dönemdeki yüksek hu-

man koryonik gonadotropin (hCG) seviyelerine bağlıdır (15,16). hCG'In iyot uptake'ini önemli ölçüde uyardığı veya **FRTL5** rat tiroid hücrelerinde büyümeye yol açtığı gösterilmiştir (15-18). Plasenta kaynaklı bir tiroid uyarıcısı olan hCG, TSH reseptörlerine bağlanarak etki etmektedir (17,18). Normal gebelerin serumunda tiroid siklik AMP-uyarıcı aktivite de incelenmiştir (16). hCG ile TSH arasındaki yapısal benzerliklerin yanında hCG'in intrinsek TSH-benzeri aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (19). Trofoblastik hastalıkta aşırı yüksek hCG seviyeleri sıklıkla hipertiroidizm ile birlikte (17). Kültürde hCG'In tiroid hücrelerini uyarmadaki direkt etkisi son zamanlarda gösterilmiştir (18).

Gebelikte radioimmunoassay ve immunometrik assay ile ölçülen serum TSH seviyeleri gebeliğin erken fazında normaldir veya suprese edilmiştir. 3. trimester'de normal seviyelere yükselir. Gerçekten de gebelik esnasında TSH'daki değişiklikler ile ilgili olarak TSH'da artış (6,20) olduğunu bildiren bazı araştırmacılar ile, artış tesbit edemeyen diğer araştırmacılar (7,13,21-23) ihtilafa düşmüşlerdir. Yüksek **FT₄** 1. trimesterdeki gebelerde; gebe olmayan kadınlar veya 2. trimesterdeki gebelerle karşılaştırıldığında TRH'a TSH cevabı azalmıştır. Bu sonuçlar gebeliğin erken fazında yükselmiş serbest tiroid hormon seviyeleri ve hCG'in tirootropik etkisiyle hipotalamus ve hipofiz üzerine olan negatif feed-back etkisine bağlıdır (1). 2. trimesterde artan TSH cevabı oral kontraseptif alan kadınlarda da görüldüğünden östrojen etkisine bağlanmıştır (1). Gebeliğin geç fazında TSH seviyelerinde görülen artış ise bu dönemde düşük olan serbest tiroid hormon seviyelerine uygun negatif feed-back cevabı ile izah edilmiştir (1).

Maternal tiroidin tirootropik regülasyonu yükselen hCG (başlıca gebeliğin 1. yarısında) ve artan TSH (başlıca gebeliğin 2. yarısında) nedeniyle komplekstir ve açık değildir (6).

Normal gebelerde tiroid bezinin histolojik yapısı ve tiroid fonksiyonları: Gebelikte tiroid bezinin histolojik gö-

* K.T.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, TRABZON

Tablo 1. Gebelik esnasında tiroid fonksiyonundaM değişiklikler (15)

	1. Trimester	2. Trimester	3. Trimester
Serum tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)	Değişmez veya artar	Artar	Artar
Serum T ₄ (TT ₄)	Değişmez veya artar	Artar	Artar
Serum T ₃ (TT ₃)	Değişmez veya artar	Artar	Artar
Serum serbest T ₄ (FT ₄)	Değişmez veya artar	Değişmez	Değişmez veya azalır
Serum serbest T ₃ (FT ₃)	Değişmez veya artar	Değişmez	Değişmez veya azalır
Serum serbest T ₄ index (FT ₄ I)	Değişmez	Değişmez	Değişmez
Serum serbest T ₃ index (FT ₃ I)	Değişmez	Değişmez	Değişmez
Serum reverse T ₃	Değişmez	Artar	Artar
Serum TSH	Değişmez	Değişmez veya artar	Değişmez
Serum hCG	Artar	Artar	Artar
T ₃ resin uptake (T ₃ RU)	Azalır	Azalır	Azalır
Bazal metabolizma hızı	Artar	Artar	Artar
Tiroid RAI tutulumu	Artar	Artar	Artar
TRH testine TSH cevabı	Azalır	Artar	Artar
Tiroid büyüklüğü	Artar	Artar	Artar

rünümü tiroid hormonlarının aktif olarak sentez ve sekresyonuna bağlıdır. Foliküller bol kolloid ile iyice dolar, papiller hiperplazi ve kolumnar epitel gözlenir (1).

iyotun renal klirensi gebelikte artmıştır (1,24). Bunun sonucu olarak plazma inorganik iyot seviyeleri düşebilir. Bu durum diyetle yüksek iyot alarak dengelebilir (1). Dolaşan iyot havuzu azaldığından tiroidin iyot uptake'ı artar. İyot uptake'indeki bu artış gebeliğin 12. haftası ile postpartum 1. hafta arasında gebelik boyunca devam eder. Kişisel faktörler ile coğrafi bölgeler arasındaki farklılıklar, çevredeki iyot durumu ve iyot alımı ile etkilenebilir. Radyoaktif iyot tutulumu testi (RAI-131 uptake) radyoaktif iyot plasenta yoluyla fetal tiroide geçtiğinden gebelikte mutlak kontrendikedir (2).

Eski bir tiroid fonksiyon testi olan bazal metabolizma hızı (BMR) gestasyonun 4 ile 8. haftaları arasında gittikçe artarak gebelikte yaklaşık %15-20 oranında yükselir (1,3,24). Gerçek bazal şartlar altında BMR'daki artışın çoğu gebelik mahsûlü ve uterusun faaliyetine, geri kalanı ise maternal faaliyete bağlıdır (1,15). Gerçek BMR klinik şartlara bağlı olarak tiroid durumunun iyi göstergesi olmasına rağmen bu test zor ve sıkıcıdır. İn vitro diğer tiroid fonksiyon testleri gibi kullanılamaz. Günümüzde nadiren kullanılır (1).

T₄ turnover'ı normalde 80 ug/gün'dür (1). Bu değer dolaşan T₄ havuzunun yaklaşık %10'udur. Günlük metabolize edilen T₄ miktarı genellikle T₄'ün yapım hızına eşittir. Tiroid hormon turnover'ı gebe veya östrojen tedavisi alan kadınlarda normaldir. Hatta fraksiyonel turnover azalabildiği halde total serum tiroksini arttığından mutlak miktar normal kalır. Serumda T₄'ün %85'i TBG'ne, %15'i tiroksin bağlayıcı prealbumin (TBPA)'e, çok küçük bir miktarı da albumine bağlanır, %0.03'ü ise serbesttir. T₃, TBG'e T₄'e göre daha düşük oranda, albumine ise daha yüksek oranda bağlanır, %0.3'ü ise serumda genellikle serbest halde bulunur. Radioimmu-

noassay ile ölçülen TBG seviyeleri gebelikte 2 kat artar. TBPA ve albumin seviyeleri ise azalır. Bu değişikliklerin net sonucu gebelik süresince T₄-TBG bağlanmasında artma, T₄-TBPA ve T₄-albumin bağlanmasında azalmadır. Böylece, FT₄ yüzdesi ve mutlak FT₄ düşer. T₃-TBG bağlanması artar. T₃-albumin azalır, yüzde ve mutlak FT₃ düşer. Konjenital TBG eksikliği olan kadınlarda gebelikte TBG hafif artar, serum T₄ seviyesi değişmez. Diğer taraftan hipotiroid hastalarda proteine bağlı iyot (PBI) artar. Buna karşılık östrojen tedavisi T₄ bağlama kapasitesini artırır. Maternal T₄'ün erken fetal nörogenezde rol oynadığı gösterilmiştir (1). Serbest T₃ seviyeleri T₄-TBPA ve T₄-albumin ile ilişkili, fakat T₄-TBG veya FT₄ ile ilişkili değildir. T₄-TBPA ve T₄-albuminin T₃ oluşumunda muhtemel prekürsörler olduğu gösterilmiştir. Bu durum 3. trimesterde T₃ ve T₄ oranlarında azalma ile desteklenir (15).

Gebelikte iyot eksikliği ve guatr: Gebelik guatr gelişimi için önemli bir periyottur (1,7,17). Eski Mısırlılar guatrı gebeliğin negatif bir işareti olarak görüyorlar ve boyun çevresinin arttığını göstermek üzere kadının boynu etrafındaki kamaşın kopmasıyla guatr varlığını tesbit ediyorlardı. Buradaki temel sorun, gebelikte görülen guatrın normal, fizyolojik bir bulgu olarak kabul edilip edilmeyeceği veya tiroid patolojisini gösterip göstermediğidir.

Gebelikte guatr prevalansı coğrafi bölgelere göre değişir. İskoçya ve İrlanda'da prevalans %70 (25), Şile, Kanada ve Kaliforniya'da ise %5-20 bulunmuştur (1,26). Doğu Almanya'da yapılan bir çalışmada ise guatr prevalansı %60 olarak tesbit edilmiştir (8). Danimarka'da sınırda iyot alımının olduğu bir bölgede yapılan yeni bir çalışmada 36 haftalık bir gebelikte USG ile ölçülen tiroid hacminde %30'luk bir artış saptanmıştır (7).

Tablo 2. İyot eksikliğinin patolojik sonuçları

Endemik guatr + hipotiroidi
Nörolojik endemik kretinizm
Miksdematöz endemik kretinizm
Bilme, kavrama ve nöromotor fonksiyon yetersizliği
prevalansında artma
Fötüs ve bebek mortalitesinde artma

Gebeliğin guatrojenik etkisi, östrojenin TBG yapımı üzerine etkisi, hCG'in TSH benzeri aktivitesi ve tiroid stimulan immunglobulinler ile nispeten açıklanabilir. Bununla birlikte temel faktörün gebelik esnasında renal iyot klirensindeki artışın bir sonucu olarak oluşan relatif iyot eksikliği olduğu düşünülmektedir (22,24,26). İyotun renal klirensi özellikle 2. trimesterden postpartum 6. haftaya kadar artar. İyot eksikliğinin diğer nedenleri (8):

1. Anne ve fütüste iyot ihtiyacının artması,
2. Ekstrasellüler aralıkta artıştır.

Yukarıdaki faktörlerin yokluğunda meydana gelen guatr otoimmün tiroid hastalığına bağlı olabilir (26). Örneğin, Kuzey Amerika'da gebelikte görülen guatrların çoğu otoimmün tiroid hastalığı, nontoksik guatr ve subakut tiroidit ile ilişkilidir (1). Tiroid hacmindeki artış, hücre bölünmesi ile değil kan hacminde artma, inflamasyon veya hücre hipertrofisi ile açıklanabilir.

İyot eksikliğinin maternal ve fetal tiroid fonksiyonları üzerindeki etkilerini anlamak, gebelik ve erken çocukluk devresinde fütüste iyot eksikliği ile oluşan irreversible hasarların nasıl oluştuğunu açıklayabilecek me-

kanizmaların açığa çıkarılması bakımından önemlidir, iyot eksikliğinin temel etkisi fütüs ve çocuk gelişimi üzerindedir (27). En ileri şekilde endemik kretinizm ile sonuçlanır. Bununla birlikte iyot eksikliği alanlarında oturan kadınların çocuklarında kretinizm yokluğunda bile entellektüel ve nöromotor yetersizlik prevalansı artmıştır (28). Tablo 2'de iyot eksikliğinin patolojik sonuçları gösterilmiştir (27).

Endemik kretinizm iyot eksikliğinin zaman ve süresine bağlı olarak birkaç şekilde olabilir. Nörolojik endemik kretinizm, miksdematöz endemik kretinizm ve miks form. Fötüs gelişmesinin kritik fazı olan gebeliğin erken döneminde ciddi maternal İyot eksikliğinin irreversible zeka geriliği, sağırılık ve konuşamama, spastik pareziler ile karakterize nörolojik endemik kretinizmden sorumlu olduğu düşünülüyor. Diğer yandan erken bebekte oluşan ciddi iyot eksikliği, gelişme geriliği ve zeka geriliği ile karakterize miksdematöz endemik kretinizm ile sonuçlanır. Yaşlı endemik kretinlerin çoğunda guatr yoktur ve nekropsisi incelenmesinde tiroid atrofikdir. Yorgunluk atrofisi olarak adlandırılan bu olayın mekanizması açıklanamamıştır. Fakat 4 yaşından büyük çocuklarda tiroid hormon eksikliğini gidermek için iyot takviyesinin yetersiz olduğu rapor edilmiştir (29).

İyotlama programlarının uygulanmasıyla endemik kretinizmin önlenildiği gösterilmiştir (30). Ayrıca popülasyonda fütüs ve bebek mortalitesinin azaldığı da gözlenmiştir. Genç kişilerde iyot eksikliğinin düzeltilmesi tiroid otonomisinin gelişmesini önleyebilir. Ancak erken çocukluk döneminden sonra tiroid hormon eksikliğini tamamiyle tersine döndüremez.

KAYNAKLAR

1. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin North Am* 1991; 75(1):121-50.
2. Smith JE. Pregnancy complicated by thyroid disease. *Journal of Nurse-Midwifery* 1990; 35(3):143-9.
3. Schultz AL. Thyroid function tests. Selective use for cost containment. *Post Grad Med* 1986; 80:219-20, 225-8.
4. Glinoe D, Gershengorn MC, Dubois A, Robbins J. Stimulation of thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo B-estradiol administration. *Endocrinology* 1977; 100:807-13.
5. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:686-96.
6. Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, Steirteghem AV, Kinthaert J, and Lejeune B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:276-87.
7. Rasmussen NG, Hornnes PJ, and Hegedus L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and postpartum. The goitrogenic effect of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1216-20.
8. Bauch K, Meng W, Ulrich FE, Grosse E, Kempe R, Schönemann F, Sterzel G, Seitz W, Möchel G, Weber A, Tiller R, Rockel A, Dempe A, Seige K. Thyroid status during pregnancy and postpartum in regions of iodine deficiency and endemic goiter. *Endocrinol Exp* 1986; 20:67-77.
9. Kologlu S. Ötiroid guatr. *Türkiye Klinikleri* 1990; 10:375-98.
10. Mestman JH. Management of thyroid diseases in pregnancy. *Clin Perinatal* 1980; 7:371-7.
11. Ball R, Freeman DB, Holmes JC, et al. Low-normal concentrations of free thyroxine in late pregnancy. *Clin Chem* 1989; 35:1891.
12. Guillaume J, Schussler GC, Goldman J, et al. Components of the total serum thyroxine during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:678.
13. Kologlu S, Kologlu LB, Baskal N, Kologlu M, Baycu T. The norms concerning thyroid hormones and compounds related to thyroid gland in pregnancy and in pregnant women with endemic goiter in Turkey. *Tip Bil Arast Dergisi* 1984; 2(1): 13.

14. Telatar M, Kukul Z, Bozkaya H, Biberoğlu K, Baki A. Doğu Karadeniz Bölgesi'nde normal tiroid hormon değerleri ve gebelerde bu hormonların seviyeleri. Nükleer Tıp Dergisi Ulusal Nükleer Tıp Kongresi Bildiri Özetleri 1991; 1:11.
15. Price A, Griffiths H, Morris BW. A longitudinal study of thyroid function in pregnancy. Clin Chem 1989; 35:275.
16. Yoshikawa N, Nishikawa M, Horimato M, et al. Thyroid stimulating activity in sera of normal pregnant women. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69:891.
17. Desai RK, Norman RJ, Jialal I, Jouhert SM. Spectrum of thyroid function abnormalities in gestational trophoblastic neoplasia. Clin Endocrinol (Oxf) 1988; 29:583-92.
18. Hershman JM, Lee HY, Sugawara M, et al. Human chorionic gonadotropin stimulates iodide uptake, adenylate cyclase, and deoxyribonucleic acid synthesis in cultured rat thyroid cells. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67:74-9.
19. Kenimer JG, Hershman JM, Higgins HP. The thyrotropin in hydatidiform moles is human chorionic gonadotropin. J Clin Endocrinol Metab 1975; 40:482-91.
20. Pacchiarotti A, Martino E, Bartalena L, et al. Serum thyrotropin by ultrasensitive immunoradiometric assay and serum freethyroid hormones in pregnancy. J Endocrinol Invest 1986; 9:185-9.
21. Chinyanga EA, Dako DY. Profile of thyroid function and urinary iodine excretion of pregnant women attending Harare Central Hospital antenatal clinic. Cent Afr J Med 1989;35:396-400.
22. Romano R, Jannin EA, Pepe M, Grimaldi A, Olivieri M, Spennati P, Cappa F, and D'Armiento M. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:482-5.
23. Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedus L, and Feldt-Rasmussen U. Serum thyroglobulin during the menstrual cycle, during pregnancy, and postpartum. Acta Endocrinol 1989; 121:168-73.
24. Aboul-Khair SA, Crooks J, Turnbull AC, et al. The physiologic changes in thyroid function during pregnancy. Clin Sci 1964; 27:195-9.
25. Crooks J, Tulloch MI, Turnbull AC, et al. Comparative incidence of goiter in pregnancy in Iceland and Scotland. Lancet 1964; 2:625.
26. Fardella C, Lopez JM, Valdes ME, Nunez M, and Mirando M. Autoimmune thyroid disease in the puerperium. Predictive value of thyroid enlargement and related hormonal changes occurring during pregnancy. J Endocrinol Invest 1990; 13:283-6.
27. Woeber KA. Iodine and thyroid disease. Med Clin North Am 1991;75:169-78.
28. Vermiglio F, Sidati M, Finocchiaro D, et al. Defective neuromotor and cognitive ability in iodine-deficient school children of an endemic goiter region in Sicily. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:379.
29. Boyages SC, Halpern JP, Maberly GF, et al. Supplementary iodine fails to reverse hypothyroidism in adolescents and adults with endemic cretinism. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:336.
30. Pharoah POD, Connolly KJ. A controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism: A long-term follow-up. Int J Epidemiol 1987; 16:68.